



REC'D 14 MAY 2003

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Gebrauchsmusteranmeldung**

Aktenzeichen: 202 05 854.9

Anmeldetag: 15. April 2002

Anmelder/Inhaber: Günther B e i s e l, Monheim, Rhein/DE

Bezeichnung: Mittel zur Erzeugung eines Sättigungseffektes und zur Gewichtsreduktion

IPC: A 61 K 9/10

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Gebrauchsmusteranmeldung.

München, den 24. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Hoiß

Mittel zur Erzeugung eines Sättigungseffekts und zur Gewichtsreduktion

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur Erzeugung eines Sättigungseffekts und zur Gewichtsreduktion. Ferner eignet sich das erfindungsgemäße Mittel ebenso
5 zur Regulierung des Cholesterinhaushalts.

Es sind zahlreiche Versuche unternommen worden, auf medikamentösem Weg überflüssige Fettanreicherungen im menschlichen Körper abzubauen
10 beziehungsweise deren Entstehung zu verhindern. Es gibt z.B. sogenannte Appetitzügler, die den Körper auf biochemischem Weg eine Abneigung zur Nahrungsaufnahme zu suggerieren versuchen. Diese Mittel haben zum Teil erhebliche schädliche Nebenwirkungen.

15 Neben den zahlreichen bekannten Diätvorschlägen gibt es auch mechanische und elektromechanische Mittel, mit denen ein gezielter Fettabbau beziehungsweise Muskelaufbau erfolgen soll. Die Wirkung solcher Mittel ist jedoch sehr zweifelhaft.

Aus der DE 4025912 ist ein Mittel zur oralen Einnahme bekannt, das aus einem im
20 Magen lösbaren und den Inhalt freigebenden Behälter besteht. Dieser ist mit einem Stoff gefüllt, der nach seinem Freisetzen im Magen sein Volumen vergrößert und dadurch dem Körper ein Sättigungsgefühl suggeriert. Nachteil dieses Sättigungsmittels ist, daß die Gefahr von Darmverschlüssen besteht.

25 Ferner sind aus DE 199 42 417 Schwamm-artige Zubereitungen mit stabil vernetzten Querverbindungen bekannt, die im Magen ihr Volumen vergrößern und so ein Sättigungsgefühl hervorrufen. Jedoch erfordert die Herstellung dieser Zubereitungen zusätzliche Verfahrensschritte zur Einführung stabiler Quervernetzungen.

30 Aufgrund des ständig steigenden Gesundheitsbewußtseins ist jedoch eine weitere Verbesserung von Mitteln zur Erzeugung eines Sättigungseffekts von hoher medizinischer und wirtschaftlicher Relevanz.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein verbessertes Mittel zur oralen Einnahme zur Verfügung zu stellen, das eine höhere Magenverweilzeit aufweist als bekannte Mittel seiner Art und dadurch zu einem effektiveren Sättigungseffekt führt. Ferner sollte es zur Gewichtsreduzierung geeignet sein. Ebenso vorteilhaft wäre seine Eignung zur Regulierung des Cholesterinspiegels, da Übergewichtigkeit in der Regel mit einem überhöhten Cholesterinspiegel einhergeht. Darüber hinaus ist eine einfache Herstellung aus preiswerten Rohstoffen wünschenswert, die keine gesundheitlichen Risiken in sich bergen.
- 10 Die vorliegende Aufgabe wird gelöst, durch ein Mittel zur Erzeugung eines Sättigungseffektes und zur Gewichtsreduktion aus getrocknetem porösen Gel oder Schaum wenigstens eines anionischen Polymers, wobei das Gel oder der Schaum als Aluminiumsalz vorliegt.
- 15 Erfindungsgemäß bevorzugte anionische Polymere sind Polysaccharide und hier Polyuronsäure-haltige Polysaccharide, wie Alginsäuren und deren Salze (Alginat). Aber auch niederveresterte Pectine, Xanthan, Tragant, Chondroitinsulfat sowie alle anderen Uronsäure-haltigen Verbindungen können erfindungsgemäß zum Einsatz kommen. Denkbar ist auch die Verwendung von synthetischen oder
- 20 halbsynthetischen Cellulosederivaten, wie z.B. Carboxymethylcellulose oder von Polyacrylaten.
- 25 Erfindungsgemäß vorteilhaft sind getrocknete Gele oder Schäume enthaltend Mischungen anionischer Polymere, bevorzugt der zuvor erwähnten anionischen Polysaccharide, besonders bevorzugt Mischungen Polyuronsäure-haltiger und niederveresterter Polysaccharide und insbesondere Mischungen enthaltend Salze von Alginsäure und Pektin.
- 30 Alginsäure ist eine lineare Polyuronsäure aus wechselnden Anteilen von D-Mannuronsäure und L-Guluronsäure, die durch β -glykosidische Bindungen miteinander verknüpft sind, wobei die Carboxylgruppen nicht verestert sind. Ein Molekül Alginsäure kann sich aus etwa 150-1050 Uronsäure-Einheiten zusammensetzen, wobei das durchschnittliche Molekulargewicht in einem Bereich von 30-200 kDa variieren kann.

Das Polysaccharid Alginsäure ist ein Bestandteil der Zellwänden von Braunalgen. Der Anteil der Alginsäure an der Trockenmasse der Algen kann hierbei bis zu 40% ausmachen. Die Gewinnung der Alginsäure erfolgt durch alkalische Extraktion mit an sich bekannten Methoden gemäß dem Stand der Technik. Die resultierende pulverförmige Alginsäure ist somit rein pflanzlich und weist eine hohe Biokompatibilität auf. Sie kann unter Bildung hochviskoser Lösungen die 300-fache Menge ihres Eigengewichtes an Wasser aufnehmen. In Gegenwart von mehrwertigen Kationen bildet Alginsäure sogenannte Gele. Die Bildung von Alginatgelen in Gegenwart zweiwertiger Kationen, wie Calcium oder Barium, sind bei Shapiro I., et al. (Biomaterials, 1997, 18: 583-90) beschrieben. Letzteres ist aufgrund seiner Toxizität für den Einsatz in Biomedizin jedoch nicht geeignet. Neben Calcium-Chlorid liefert auch Calcium-Glukonat geeignete zweiwertige Kationen. Denkbar ist auch der Einsatz von Magnesium-Salzen oder eine Mischung verschiedener physiologisch unbedenklicher zweiwertiger Kationen.

Hinsichtlich der anionischen Polymere ist auch der Einsatz niederveresterter Pektine erfindungsgemäß vorteilhaft. Pektine bestehen aus Ketten von α -1,4-glykosidisch verbundenen Galakturonsäure-Einheiten, deren Säuregruppen zu 20-80% mit Methanol verestert sind. Man unterscheidet zwischen hochveresterten (> 50%) und niedrigveresterten (< 50%) Pektinen. Die Molmasse variiert zwischen 10-500 kDa. Die Gewinnung von Pektinen erfolgt durch saure Extraktion mit an sich bekannten Methoden gemäß dem Stand der Technik aus den inneren Anteilen von Citrusfruchtschalen, Obstrestern oder Zuckerrübenschnitzeln. Die resultierenden Pektine (Apfel-Pektin, Citrus-Pektin) sind somit rein pflanzlich und weisen eine hohe Biokompatibilität auf. Sie können unter Wasseraufnahme Gele bilden.

Auch hier ist der Einsatz von Pektingelen in Gegenwart zweiwertiger Kationen, wie Calcium oder Barium bekannt. Letzteres ist auch hier aufgrund seiner Toxizität für den Einsatz in Biomedizin jedoch nicht geeignet. Neben Calcium-Chlorid liefert auch Calcium-Glukonat geeignete zweiwertige Kationen. Denkbar ist auch der Einsatz von Magnesium-Salzen oder eine Mischung verschiedener physiologisch unbedenklicher zweiwertiger Kationen.

Ferner zeichnet sich der erfindungsgemäße Einsatz von Pektinen in vorteilhafter Weise dadurch aus, daß Pektine cholesterinsenkende Eigenschaften besitzen. Diese Eigenschaft ist im Sinne der vorliegenden Erfindung von Vorteil, da Übergewicht in der Regel mit einem erhöhten Cholesterinspiegel einhergeht.

5

Verfahren zur Herstellung von Trockengelen oder Trockenschäumen aus Alginat sind bekannt. Hierbei wird beispielsweise eine Lösung von Natriumalginat in Wasser hergestellt und unter Zugabe von Calciumsalzen eingedickt. Durch Einarbeiten von Luft und ggf. nach Zugabe von Tensiden kann ein Gel oder Schaum erhalten werden. Durch Einfrieren und anschließendes Gefriertrocknen wird aus dem Alginatgel oder -schaum ein Trockengel oder Trockenschaum (Schwamm) hergestellt. Die Herstellung von Pektin-haltigen Gelen oder Schäumen erfolgt in analoger Weise, ebenso wie die Herstellung von Gelen oder Schäumen enthaltend Mischungen anionischer Polymere.

15 Neben der Zugabe von anorganischen oder organischen Calciumsalzen, wie z.B. Calciumchlorid oder Calciumglukonat, ist auch die Verwendung von Magnesiumsalzen denkbar sowie von Mischungen verschiedener physiologisch unbedenklicher zweiwertiger Kationen.

20 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt erfolgt die Zugabe von Salzen physiologisch unbedenklicher dreiwertiger Kationen, bevorzugt von löslichen Aluminiumsalzen. Hierbei kann die Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel durch die Zugabe von löslichen Aluminiumsalzen zu einer wässrigen Lösung von anionischen Polymeren, bevorzugt Alginaten und/oder Pektinen, nach einem Herstellungsverfahren der zuvor beschriebenen Art erfolgen. Besonders geeignete lösliche Aluminiumsalze sind Aluminiumchlorid oder Aluminiumsulfat. Die löslichen Aluminiumsalze können alleine oder in Kombination eingesetzt werden.

25 Erfindungsgemäß können neben den löslichen Aluminiumsalzen, die ihrerseits allein oder in Kombination verwendet werden können, zusätzlich auch noch Salze zweiwertiger Kationen, wie z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze oder deren Kombination, bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel eingesetzt werden.

30

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch eine Verfahren zur Herstellung eines verbesserten Mittels zur Erzielung eines Sättigungseffektes oder

zur Gewichtsreduktion, bei dem zur Herstellung eines getrockneten Gels oder Schaums wenigstens eines anionischen Polymers wasserlösliche Salze enthaltend dreiwertige Kationen, bevorzugt Aluminiumsalze, besonders bevorzugt Aluminiumchlorid oder Aluminiumsulfat, eingesetzt werden. Ferner können zusätzlich
5 auch Salze physiologisch unbedenklicher zweiwertiger Kationen eingesetzt werden sowie denkbare Kombinationen von Salzen zwei- und/oder dreiwertiger Kationen. Außerdem ist der Einsatz anionischer Polymere einzeln oder in Kombination erfindungsgemäß umfaßt.

10 Das erfindungsgemäße Mittel zur oralen Einnahme enthält wenigstens ein anionisches Polymer in Form seines Aluminiumsalzes.

Vorteilhaft enthält das erfindungsgemäße Mittel als anionisches Polymer Alginat oder Pectin oder eine Kombination davon. Bevorzugt liegt das erfindungsgemäße Mittel als Aluminium-Alginat oder Aluminium-Pektin oder eine Mischung von Aluminium-
15 Alginat und Aluminium-Pektin vor.

Das Salz dreiwertiger Kationen, bevorzugt in Form eines Aluminiumsalzes, bildet mit den anionischen Polymeren, bevorzugt Alginaten oder Pektinen, einen stabileren Komplex als bislang genutzte Salze zweiwertiger Kationen. Darüber hinaus ist
20 Aluminium im Vergleich mit Barium physiologisch unbedenklich. Die stabilere Wechselwirkung der erfindungsgemäßen anionischen Polymere mit Salzen dreiwertiger Kationen verleiht dem erfindungsgemäßen Mittel die vorteilhafte Eigenschaft, daß es einerseits in Lösungen mit einem pH-Wert von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 4, besonders bevorzugt in Lösungen mit einem pH-Wert
25 vergleichbar des Magens oder im Magen selbst, unlöslich oder nur schwer löslich ist und sich andererseits in neutralen bis schwach sauren Lösungen mit einem pH-Wert von etwa 6 bis 7, bevorzugt mit einem pH-Wert vergleichbar zu dem des Darms oder im Darm selbst, vollständig auflöst. Die Auflösung des erfindungsgemäßen Mittels enthaltend Aluminium-Alginate beginnt beispielsweise bei einem pK-Wert von etwa
30 3,3 bis 3,7.

Neben dem zuvor beschriebenen Verhalten der erfindungsgemäßen Mittel hinsichtlich ihrer Löslichkeit weisen die Mittel außerdem die vorteilhafte Eigenschaft auf, daß sie eine gesteigerte Formstabilität vorweisen. Diese Formstabilität ist vor

allen bei Mitteln enthaltend Mischungen anionischer Polymere in Form ihrer Aluminiumsalze, bevorzugt Mischungen aus Aluminium-Alginat und Aluminium-Pektinat, besonders stark ausgeprägt.

5 Unter Formstabilität ist im Sinne der Erfindung zu verstehen, daß das erfindungsgemäße Mittel enthaltend Aluminiumsalze anionischer Polymere im Vergleich mit Gelen oder Schäumen enthaltend alleine Calciumsalze anionischer Polymere in Lösungen mit einem pH-Wert von etwa 1 bis 5 nicht schrumpfen. D.h. bekannte Mittel aus Calciumsalzen anionischer Polymere weisen den Nachteil auf, daß sie in sauren Lösungen mindestens ein Drittel ihres Volumens, meist sogar noch
10 mehr, einbüßen. Der Vorteil der Formstabilität der erfindungsgemäßen Mittel wirkt sich somit direkt positiv auf ihre Eigenschaft zur Erzeugung eines Sättigungseffektes oder zur Gewichtsreduktion aus, da beim Eintritt des erfindungsgemäßen Mittels in den Magen kein Volumenverlust auftritt, wie es bei den bislang bekannten Mitteln der Fall ist. Für diesen Fall ist eine Kompensierung des Volumenverlustes etwa durch
15 Einnahme einer erhöhten Stückzahl an Sättigungsmitteln erfindungsgemäß nicht erforderlich. Dies stellt einen angenehmen Nebeneffekt für den Verbraucher dar.

Darüber hinaus liegt bei dem erfindungsgemäßen Mittel das Gel oder der Schaum während der Einnahme durch den Patienten bevorzugt in komprimierter Form vor. In
20 einer weiteren Ausführungsform kann das erfindungsgemäße Mittel auch während der Einnahme durch Kau- und/oder Schluckbewegungen komprimiert werden. Durch Aufnahme von Flüssigkeit im Magen erfolgt dann eine Volumenvergrößerung des eingenommen erfindungsgemäßen Mittels, die den gewünschten Effekt der Erzeugung eines Sättigungseffektes, verbunden mit einer Gewichtsreduktion auslöst.

25

Ferner kann das erfindungsgemäße Mittel beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, als Granulat oder Pulver oder anderen Ausgestaltungen vorliegen. Darüber hinaus kann das erfindungsgemäße Mittel als eine äußere Schicht einen Überzug aufweisen. Erfindungsgemäß kann in einer Variante des
30 erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens eine als Überzug bezeichnete äußere Schicht auf das erfindungsgemäße Mittel aufgebracht werden, die weitere Hilfsstoffe oder Wirkstoffe enthalten kann, wie beispielsweise Verbindungen, die das Schlucken oder Einnehmen des erfindungsgemäßen Mittels erleichtern und dem Fachmann unter „Coating“-Verbindungen oder als Dragiermittel bekannt sind. Diese äußere

Schicht kann eine Lackschicht oder andere Schutzschicht sein, die die Einnahme des erfindungsgemäßen Mittels erleichtert und die sich erst im Gastrointestinaltrakt, beispielsweise unter Einfluß der Magenflüssigkeit, auflöst.

- 5 Das erfindungsgemäße Mittel kann auch weitere Hilfsstoffe und/oder Wirkstoffe enthalten.

Unter „Hilfsstoffen“ sind beispielsweise folgende Substanzen zu verstehen, die jedoch nicht limitierend für die vorliegende Erfindung sind: wasserunlösliche
10 Hilfsstoffe oder Gemische davon, wie Lipide, u.a. Fettalkohole, z.B. Cetylalkohol, Stearylalkohol und Cetostearylalkohol; Glyceride, z.B. Glycerinmonostearat oder Gemische von Mono-, Di- und Triglyceriden pflanzlicher Öle; hydrierte Öle, wie hydriertes Rizinusöl oder hydriertes Baumwollsaamenöl; Wachse, z.B. Bienenwachs oder Carnaubawachs; feste Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffin oder Erdwachs;
15 Fettsäuren, z.B. Stearinsäure; gewisse Cellulosederivate, z.B. Ethylcellulose oder Acetylcellulose; Polymere oder Copolymere, wie Polyalkylene, z.B. Polyäthylen, Polyvinylverbindungen, z.B. Polyvinylchlorid oder Polyvinylacetat, sowie Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymere und Copolymere mit Crotonsäure, oder Polymere und Copolymere von Acrylaten und Methacrylaten, z.B. Copolymerisate von
20 Acrylsäureester und Methacrylsäuremethylester; oder Tenside, wie z.B. Polysorbat 80 oder Docusat.

Unter „Wirkstoffen“ sind beispielsweise Vitamine, Spurenelemente oder Arzneiwirkstoffe zu verstehen. Folgende Substanzen sind beispielhaft aufgezählt, die
25 jedoch nicht limitierend für die vorliegende Erfindung sind:

Beispiele für Appetitzügler sind: Amfepramon, Fenfluramin, Fenproporex, Levopropylhexedrin, Mazindol, Mefenorex, Metamfepramon, Norephedrin, Norpseudoephedrin.

30 Beispiele für Virustatika sind: Aciclovir, Cidofovir, Didanosin, Famciclovir, Foscarnet, Ganciclovir, Lamivudin, Ritonavir, Zalcitabin, Zidovudin.

Beispiele für Vitamine sind: Alfalcidol, Allithiamine, Ascorbinsäure, Biotin, Calcifediol, Calcitriol, Colecalciferol, Cyanocobalamin, Ergocalciferol, Folsäure,

Hydroxocobalamin, Nicotinamid, Pantothensäure, Phytomenadion, Pyridoxin, Retinol, Riboflavin, Thiamin, Tocopherol, Transcalcifediol.

5 Unter Umständen kann hier zusätzlich eine retardierende Wirkstofffreisetzung erfolgen.

Außer den genannten Hilfsstoffen und Wirkstoffen kann das erfindungsgemäße Mittel zusätzlich Füll- Spreng-, Binde- und Gleitmittel sowie Trägerstoffe enthalten, die auf die Wirkstoffabgabe keinen entscheidenden Einfluß haben. Beispiele sind u.a.
10 Bentonit (Aluminiumoxid-Siliciumoxid-hydrat), Kieselsäure, Cellulose (üblicherweise mikrokristalline Cellulose) oder Cellulosederivate, z.B. Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Zucker, wie Lactose, Stärken, z.B. Maisstärke oder
Derivate davon, z.B. Natriumcarboxymethylstärke, Stärkeleister, Phosphorsäuresalze, z.B. Di- oder Tricalciumphosphat, Gelatine, Stearinsäure oder
15 geeignete Salze davon, z.B. Magnesiumstearat oder Calciumstearat, Talk, kolloidales Siliciumoxid und ähnliche Hilfsstoffe.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung des erfindungsgemäßen Mittels zur Erzeugung eines Sättigungseffektes und zur Gewichtsreduktion. Ebenso
20 ist die Verwendung des erfindungsgemäßen Mittels zur Regulierung des Cholesterinhaushalts umfaßt.

Außerdem ist die Verwendung des erfindungsgemäßen Mittels zur Herstellung einer Zusammensetzung zur Erzeugung eines Sättigungseffektes und zur Gewichtsreduktion denkbar. Gleichsam ist eine Verwendung des
25 erfindungsgemäßen Mittels zur Herstellung einer Zusammensetzung zur Regulierung des Cholesterinhaushalts umfaßt.

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher charakterisiert, die sich jedoch nicht limitierend auf die Erfindung auswirken:

Herstellungsbeispiel 1

5	Natriumalginat	300 g
	Aluminiumchlorid	30 g
	Wasser	12 l

Herstellungsbeispiel 2

10	Natriumalginat	400 g
	Aluminiumsulfat	50 g
	Wasser	12 l

Herstellungsbeispiel 3

15	Natriumalginat	200 g
	Apfel- oder Citruspektin	200 g
	Aluminiumchlorid	30 g
	Wasser	12 l

Herstellungsbeispiel 4

20	Natriumalginat	400 g
	Magnesiumchlorid	4 g
	Aluminiumchlorid	20 g
	Calciumchlorid	10 g
25	Wasser	12 l

Herstellungsbeispiel 5

	Natriumalginat	300 g
	Aluminiumchlorid	30 g
30	Polysorbat 80	20 g
	Wasser	12 l

Die Lösungen der zuvor genannten Rezepturen werden zu Platten mit einer Dicke von etwa 4 cm gefroren und anschließend im Gefriertrockner getrocknet. Nach der Trocknung kann ggf. eine Komprimierung erfolgen. Anschließend werden aus den Platten die entsprechenden Darreichungsformen, wie z.B. Tabletten oder Kapseln,
5 hergestellt.

Anwendungsbeispiel

Getrocknete Aluminiumalginatgele werden in künstlichen Magen- und Darmsäften eingebracht und auf ihre Auflösung untersucht. Dabei sind die erfindungsgemäßen
10 Aluminiumalginattrockengele in Lösungen von einem pH-Wert zwischen 1,2 und 4,5 unlöslich. In Lösungen mit pH 7 erfolgt eine vollständige Auflösung der erfindungsgemäßen Aluminiumalginattrockengele innerhalb von 30 Minuten.

Ansprüche:

1. Mittel zur Erzeugung eines Sättigungseffektes und zur Gewichtsreduktion aus getrocknetem porösen Gel oder Schaum wenigstens eines anionischen Polymers, dadurch gekennzeichnet, daß es als Aluminiumsalz vorliegt.
2. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es in komprimierter Form vorliegt.
3. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es als anionisches Polymer Alginat oder Pectin oder eine Kombination davon enthält.
4. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als Aluminium-Alginat, Aluminium-Pektinat oder eine Kombination davon vorliegt.
5. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich Wirkstoffe enthält.
6. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoffe Vitamine, Spurenelemente oder Arzneiwirkstoffe enthält.
7. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, als Granulat oder Pulver verabreicht wird.